



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: PIRTOBRUTINIBUM**

**INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului cu celule în manta (LCM) recidivat sau refractar, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor al Bruton tirozin-kinazei (BTK)**

**Data depunerii dosarului**  
**Numărul dosarului**

**18.11.2024**  
**36148**

**PUNCTAJ: 55**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PIRTOBRUTINIBUM

1.2. DC: Jaypirca 100 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EL05

1.4. Data eliberării APP: 30 Octombrie 2023

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	administrare pe cale orală
Mărimea ambalajului	cutie blist. PCTFE/PVC/Al x 28 compr. film.

1.8. Preț conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, nr. AR 20035/09.12.2024, eliberat de către Ministerul Sănătății:

Denumire Comercială	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)
Jaypirca 100 mg comprimate filmate	22005 RON	785,89 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP:

### Indicația terapeutică

Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului cu celule în manta (LCM) recidivat sau refractar, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor al Bruton tirozin-kinazei (BTK).

### Doze

Tratamentul cu Jaypirca trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapierilor antineoplazice.

Doza recomandată este de 200 mg de pirtobrutinib o dată pe zi (QD).

Doza de Jaypirca trebuie întreruptă până la revenirea la gradul 1 sau la valoarea inițială atunci când pacientul prezintă următoarea reacție adversă:

- Neutropenie de gradul 3 cu febră și/sau infecție
- Neutropenie de gradul 4 cu durată ≥ 7 zile



- Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare
- Trombocitopenie de gradul 4
- Toxicitate non-hematologică de gradul 3 sau 4

Limfocitoza asimptomatică nu este considerată reacție adversă, iar pacienții care prezintă acest eveniment trebuie să continue administrarea Jaypirca.

În studiul clinic, evenimentele adverse la un număr limitat de pacienți au fost gestionate prin reducerea dozei.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

#### *Doze omise*

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea dozei de către pacient, pacientul trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară. Dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară; se va continua tratamentul cu următoarea doză programată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții dializați.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Jaypirca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Jaypirca este indicat pentru administrare pe cale orală.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă, pentru asigurarea unei acțiuni consecvente (pacienții nu trebuie să mestecă, zdrobească sau divizeze comprimatul înainte de înghițire) și poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

#### PRECIZARE SETS

Compania Eli Lilly România, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PIRTOBRUTINIBUM și DC Jaypirca 100 mg comprimate filmate, pentru

indicația terapeutică: „Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului cu celule în manta (LCM) recidivat sau refractar, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor al Bruton tirozin-kinazei (BTK)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS - Haute Autorité de Santé

Pe site-ul HAS nu este publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Jaypirca.

### NICE - National Institute for Health and Care Excellence/ SMC - Scottish Medicines Consortium

Pe site-urile NICE și SMC nu sunt publicate rapoarte de evaluare pentru medicamentul Jaypirca.

### IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Pe site-ul IQWIG nu este publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Jaypirca.

### G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul G-BA nu este publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Jaypirca și este menționat faptul că **data pentru începerea procedurii de evaluare a beneficiilor medicamentului a fost amânată** în conformitate cu secțiunea 35a, alineatul 5b SGB V (Codul social german, Cartea a cincea).

## 3. STATUTUL DE COMPENSARE ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Jaypirca este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **14 state membre ale Uniunii Europene**, după cum urmează: Austria, Belgia, Cipru, Cehia, Grecia, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

#### 4. LIMFOMUL CU CELULE ÎN MANTA (LCM)

Limfomul cu celule în manta este un subtip agresiv de Limfom non Hodgkin (LNH) cu celule B, clasificat drept „boală rară” de către Organizația Mondială a Sănătății.

Limfomul cu celule în manta este cauzat de o translocare cromozomială t(11;14) (q13;q32) care juxtapune gena CCND1 cu gena care codifică imunoglobulinele cu lanț greu, ceea ce duce la o expresie anormal de mare a ciclinei D1. Expresia ridicată a Ciclinei D1 poate interfera cu reglarea proliferării și diferențierii celulare ducând la formarea limfomului.

LCM reprezintă 3% până la 10% din toate cazurile noi anuale de LNH, cu o incidență de aproximativ 1 până la 2 la 100.000 în Europa și SUA. Prognosticul pentru pacienții cu LCM este slab, cu o supaviețuire generală de 3 până la 5 ani de la diagnostic. LCM este mai frecvent la bărbați față de femei, cu un raport 3:1 și pacienții au de obicei vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani la diagnostic.

Majoritatea cazurilor de LCM au un imunofenotip care este pozitiv pentru antigenele celulelor B (CD5, BCL2 și ciclina D1) și negativ pentru CD23 și antigenele asociate celulelor foliculare, cum ar fi CD10 și BCL-6.

LCM are multe simptome clinice specifice, însoțite de unele complicații care afectează sănătatea pacienților. Majoritatea pacienților prezintă simptome suplimentare asociate, precum infiltrarea măduvei osoase (53-82%), infiltrarea sângelui (50%), infiltrarea ficatului (25%) și infiltrarea gastrointestinală (20-60%). O proporție considerabilă de pacienți prezintă splenomegalie care necesită un examen clinic în etape ce include teste de sânge, examinarea măduvei osoase, CT al întregului corp.

Pacienții diagnosticați cu LCM pot fi clasificați ca fiind cu risc scăzut, risc intermediar sau risc ridicat folosind indicele LCM International Prognostic Index (MIPI), în funcție de circumstanțele individuale, dar acești indici de risc au o relație mică cu alegerea tratamentului. Există patru criterii internaționale pentru evaluarea indicelui internațional de prognostic al LCM: vârsta, lactat dehidrogenază (LDH), statusul de performanță și numărul globulelor albe. În general riscul intermediar și cel ridicat sunt asociate cu un prognostic slab. Proliferarea tumorii este de obicei un indice important pentru evaluarea factorilor de prognostic, astfel încât creșterea indicelui de proliferare Ki-67 poate îmbunătăți acuratețea evaluării. Măsurarea imunohistochimică a Ki-67 în studiile clinice a devenit un indice de prognostic necesar care ajută la identificarea riscului ridicat și promovează tratamentul agresiv.

Când se suspectează un limfom, pentru diagnostic este necesară o biopsie a ganglionului afectat sau a măduvei osoase. Imunohistochimia este esențială pentru a distinge diferitele malignități hematologice. Testele citogenetice și genetice sunt de asemenea recomandate pentru a sprijini diagnosticul, deși disponibilitatea lor poate fi limitată. LCM

poate fi clasificat în trei grupuri morfologice primare: varianta clasică, blastoidă și pleomorfă. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recunoaște și alte variante tumorale, precum variante cu celule mici, non-ganglionare și in situ. Varianta clasică are celule limfoide de dimensiuni mici până la mijlocii și contururi nucleare neregulate. Varianta blastoidă prezintă o populație omogenă de limfocite de mărime intermediară, cu citoplasmă rarefiată și cromatină fină. Varianta pleomorfă prezintă limfocite mari cu nucleoli proeminenți și nuclei de formă ovală până la neregulată. Variantele blastoide și pleomorfe sunt asociate cu indici de proliferare Ki-67 crescuți (rate mai mari de proliferare celulară) și prognostic mai slab.

Abordarea terapeutică a LCM trebuie să fie ghidată de obiectivele generale ale tratamentului, să țină cont de vârsta și starea fizică a pacienților, de constatările de la tomografia computerizată (CT) și rezultatul aspiratului/biopsiei de măduvă osoasă. Pacienții cu varianta indolentă de LCM pot fi supuși unei strategii de supraveghere și așteptare. Pentru pacienții care prezintă forme mai agresive, imunochemioterapia s-a dovedit a fi benefică.

Selectarea tratamentului de primă linie se bazează pe caracteristicile pacientului și pe eligibilitatea pentru abordări intensive de chimioimunoterapie, care produc rate de răspuns ridicate, inclusiv remisie completă, dar în puține cazuri remisie este pe termen lung. Pacienții tineri și eligibili primesc chimioimunoterapie intensivă cu transplant autolog de celule stem. Tratamentul cu această abordare este rar și recidiva este aproape universală. Pacienții mai în vârstă sau cei cu sănătate mai precară pot fi mai potriviți pentru chimioterapie cu doze reduse, cum ar fi terapia cunoscută sub numele de R-CHOP (rituximab (R), ciclofosamidă (C), clorhidrat de doxorubicină (H), vincristină (O) și prednison (P)) sau bendamustină-rituximab. S-a demonstrat că terapia de întreținere cu rituximab după tratamentul inițial oferă beneficii substanțiale.

După recădere, beneficiile tratamentului devin progresiv mai scăzute cu fiecare linie ulterioară de terapie. Înainte de dezvoltarea inhibitorilor BTK (inhibitorii de tirozin kinază Bruton), terapii precum bortezomib, lenalidomidă sau temsirolimus, au fost aprobate, având o rată generală de răspuns mai mică de 40%, remisie completă în general mai mică de 10% și o valoare mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii mai mică de 9 luni.

Inhibitorii BTK covalenți (de exemplu ibrutinib) reprezintă o terapie net superioară altor terapii aprobate pentru LCM recidivant, pe baza datelor de eficacitate, cu o rată generală de răspuns (ORR) de 70% până la 84% și o valoare mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii de 12 până la 22 de luni.

Acalabrutinib este un inhibitor BTK de a doua generație, mai selectiv decât ibrutinib, cu o toxicitate mai redusă. A fost aprobat prin procedură accelerată de către FDA în anul 2019 pe baza rezultatelor studiului de fază II ACE-LY-004 pentru pacienții cu LCM care au primit cel puțin o terapie anterioară. O analiză după o perioadă de urmărire extinsă cu o valoare mediană de 26 de luni a demonstrat o valoare a ORR de 81%, cu un răspuns complet de 43%, un răspuns parțial de 38% și o supraviețuire fără progresie a bolii de 20 de luni. Acalabrutinib a demonstrat un răspuns durabil la



pacienții cu boală recidivantă sau refractară, a avut un profil de siguranță favorabil, cu puține întreruperi ale tratamentului cauzate de evenimentele adverse (8%).

Zanubrutinib, un inhibitor BTK ireversibil, a fost de asemenea aprobat în 2019 de FDA pentru LCM refractar/recidivant, pe baza rezultatelor studiului de fază II BGB-3111-206 (ORR a fost de 84%, răspunsul complet de 59% și o durată medie a răspunsului de 19,5 luni) și a studiului de fază I/II BGB-3111-AU-003 (ORR a fost 84%, răspunsul complet de 22% și o durată medie a răspunsului de 18.5 luni). Zanubrutinib s-a dovedit a fi bine tolerat, cele mai frecvente efecte secundare fiind neutropenia (16,3%), infecția pulmonară/pneumonia (5,8%), trombocitopenia (4,7%), sângerări majore raportate la 2,3% dintre pacienți. Nu au fost raportate cazuri de fibrilație atrială și 10,5% dintre pacienți au raportat reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului.

Deși există beneficii clare în tratarea pacienților cu LCM cu inhibitori BTK covalenți, inhibarea BTK nu este curativă și atunci când boala recidivează de obicei într-un interval de 18-24 de luni, perspectivele sunt slabe și opțiunile de tratament ulterioare nu sunt bine definite.

Studiile prospective care evaluează opțiunile terapeutice în cadrul LCM recidivant, post tratament cu inhibitori BTK sunt rare sau nu sunt încă raportate. Datele disponibile demonstrează că **în urma progresiei cu inhibitori BTK, supraviețuirea pacienților cu LCM este foarte scăzută, cu o valoare mediană a supraviețuirii generale între 2,5 și 8,4 luni.**

Datele publicate în legătură cu terapia cu bortezomib, lenalidomidă și temsirolimus sunt anterioare utilizării inhibitorilor BTK, iar ratele de răspuns la chimioimunoterapie administrată ca terapie post-ibrutinib sunt de până la 27%.

Conform ghidurilor actuale, brexucabtagene autoleucel este autorizat pentru tratamentul LCM recidivant, post tratament cu inhibitorii BTK. Această opțiune de tratament CAR-T țintită pe CD19 este limitată de dificultățile de producție a celulelor CAR-T.

Managementul pacienților cu LCM recidivat/refractar post terapie cu inhibitori BTK reprezintă o provocare clinică. Se poate recurge la utilizarea/reutilizarea terapiilor anterioare (de exemplu regimul de rituximab-bendamustină-citarabină).

Ghidul NCCN versiunea 1.2025 include pirtobrutinib ca opțiune de tratament pentru pacienții adulți cu LCM recidivat sau refractar, tratați anterior cu un inhibitor covalent al Bruton tirozin-kinazei, alături de terapia cu celule CAR-T țintită pe CD19: brexucabtagene autoleucel și lisocabtagene maraleucel.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b</sup>**

<b>MAINTENANCE AFTER HDT/ASCR OR AGGRESSIVE INDUCTION THERAPY</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Covalent BTKi<sup>f</sup> x 2 years<sup>l</sup> (category 2A for ibrutinib; category 2B for acalabrutinib or zanubrutinib) + rituximab every 8 weeks x 3 years</li> </ul>	
<b>MAINTENANCE AFTER LESS AGGRESSIVE INDUCTION THERAPY</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rituximab every 8 weeks for 2–3 years following RCHOP (category 1) or Bendamustine + rituximab</li> <li>► Maintenance rituximab following VR-CAP or RBAC500 has not been evaluated</li> </ul>	
<b>SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY</b>	
<p><b>Preferred regimens (in alphabetical order)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Covalent BTKi (continuous)<sup>f,k</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>► Acalabrutinib<sup>g</sup></li> <li>► Zanubrutinib</li> </ul> </li> <li>Lenalidomide + rituximab</li> </ul> <p><b>Other recommended regimen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Covalent BTKi (continuous)<sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>► Ibrutinib<sup>l</sup> ± rituximab</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bendamustine<sup>h</sup> + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)</li> <li>Bortezomib ± rituximab</li> <li>DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) + rituximab (if not previously given)</li> <li>GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab</li> <li>Ibrutinib<sup>l</sup> (continuous) + venetoclax</li> <li>RBAC500 (rituximab, bendamustine,<sup>h</sup> cytarabine) (not recommended if treated with prior bendamustine)</li> <li>Venetoclax<sup>i</sup> (continuous) ± rituximab</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressive disease after prior covalent BTKi           <ul style="list-style-type: none"> <li>► Non-covalent BTKi (continuous)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Pirtobrutinib<sup>f,m</sup></li> <li>► CAR T-cell therapy<sup>n</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Brexucabtagene autoleucel (CD19-directed)</li> <li>◊ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Progressive disease after CAR T-cell therapy and pirtobrutinib or ineligible for CAR T-cell therapy           <ul style="list-style-type: none"> <li>► Glofitamab-gx<sup>f,o</sup> (category 2B)</li> </ul> </li> </ul>

Pirtobrutinib este un inhibitor non-covalent reversibil al BTK. BTK este o proteină de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (B-cell antigen receptor, BCR) și a căilor receptorilor citokinici. La nivelul celulelor B, semnalizarea BTK determină activarea căilor necesare pentru proliferarea, traficul, chemotaxia și adeziunea celulelor B. Pirtobrutinib se leagă atât de BTK de tip sălbatic, precum și de BTK cu mutații C481 care conduc la inhibarea activității kinazei BTK.

*Eficacitatea și siguranța clinică a pirtobrutinibului în tratamentul LCM recidivant sau refractar*

Eficacitatea Jaypirca a fost evaluată la pacienți adulți cu LCM în cadrul unui studiu clinic de fază 1/2, multicentric, deschis, cu un singur braț: studiul 18001 (BRUIN). Studiul a avut două părți: faza 1 de creștere a dozei, în care s-au investigat doze cuprinse între 25 mg și 300 mg de pirtobrutinib, administrat în monoterapie o dată pe zi, și faza 2 de extindere a eșantionului de pacienți. Obiectivul primar al porțiunii de fază 1 a fost stabilirea dozei recomandate de pirtobrutinib pentru faza 2, determinându-se că aceasta este de 200 mg o dată pe zi, fără a se stabili doza maximă tolerată. Obiectivul primar al părții de fază 2 a fost evaluarea activității antitumorale a pirtobrutinib pe baza ratei de răspuns global, conform evaluării unei comisii de examinare independente. Pacienții au fost tratați cu Jaypirca pe cale orală o dată pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.





În studiul 18001 au fost înrolați și tratați, în total, 164 pacienți cu diagnostic de LCM, iar setul pentru analiza primară (primary analysis set, PAS) a eficacității s-a bazat pe primii 90 de pacienți cu LCM înrolați care nu prezentau implicare cunoscută a sistemului nervos central (SNC), fuseseră tratați anterior cu un inhibitor BTK, primiseră una sau mai multe doze de Jaypirca și aveau cel puțin 1 sediu al bolii evaluabil radiologic. Vârsta mediană a fost de 70 de ani (interval: 46 - 87 ani), 80 % dintre pacienți au fost de sex masculin, 84,4 % de rasă caucaziană, 67,8 % au avut un status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 la momentul inițial, iar 31,1 % au avut un status de performanță ECOG de 1. Pacienții fuseseră tratați cu un număr median de 3 linii anterioare de terapie (interval: 1 - 8), motivul întreruperii ultimei terapii anterioare cu inhibitor BTK fiind progresia bolii, la 81,1 % dintre pacienți și intoleranța la tratament, pentru 13,3 % dintre pacienți. La 95,6 % dintre pacienți se administrase anterior terapie anti-CD20, la 87,8 % chimioterapie, 18,9 % primiseră transplant autolog de celule stem, 4,4 % transplant alogen de celule stem, 15,6 % fuseseră tratați cu un inhibitor BCL2 și 4,4 % cu terapie pe bază de limfocite T modificate cu receptor chimeric pentru antigen (CAR-T). La 38,9 % dintre pacienți exista implicare extraganglionară, iar la 26,7 % volumul tumorilor era mai mare de sau egal cu 5 cm. Scorul pe baza Indexului de Prognostic Internațional simplificat pentru LCM (simplified MCL International Prognostic Index, sMIPI) a fost scăzut la 22,2 % dintre pacienți, mediu la 55,6 % și crescut la 22,2 %.

Din cei 164 de pacienți cu LCM înrolați în studiul 18001, 9 pacienți au necesitat o reducere a dozei, incluzând 6 respondenți care au putut să rămână la terapie și să mențină un răspuns durabil după reducerea dozei la 150 mg QD (3), 100 mg QD (2) și 50 mg QD (1).

Eficacitatea Jaypirca în baza răspunsului la tratament a fost evaluată cu ajutorul criteriilor Lugano pentru limfom malign din 2014. Rezultatele cu privire la eficacitate pentru pacienții tratați cu cel puțin un inhibitor BTK anterior și incluși în PAS sunt rezumate în tabelul 1. Din cei 90 de pacienți incluși în PAS, 79 au primit cel puțin o doză de 200 mg QD. Dintre acești 79 pacienți, 77 au început cu 200 mg QD, unui pacient i-a fost crescută doza și unui pacient i-a fost redusă doza. Durata mediană a tratamentului a fost de 5,24 luni (interval: 0,2 - 39,6 luni). În rândul celor 51 de pacienți cu răspuns, durata mediană până la obținerea răspunsului a fost de 1,84 luni (interval: 1,0 - 7,5 luni).

Deși analizele pe subgrupuri sunt reprezentative pentru un număr limitat de pacienți, au fost observate rezultate de eficacitate relevante clinic la nivelul unor subgrupuri importante – printre care pacienții care au întrerupt terapia anterioară cu inhibitor BTK din cauza intoleranței la tratament sau a progresiei bolii și indiferent de numărul și tipul terapiilor anterioare.

Tabelul 1: Rezumatul datelor privind eficacitatea din studiul 18001 pentru pacienții cu LCM tratați cu cel puțin un inhibitor BTK anterior

	Pirtobrutinib N=90
Rata de răspuns obiectiv (răspuns complet + răspuns parțial)	
Rată – procentuală (ÎI 95 %)	56,7 (45,8, 67,1)
RC - procentual	18,9
RP - procentual	37,8
Durata răspunsului	
Mediana în luni (ÎI 95 %)	17,61 (7,29, 27,24)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; NE = nu se poate estima (not estimable); RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

<sup>a</sup> Data limită a datelor: 29 iulie 2022. Perioada mediană de urmărire pentru durata răspunsului a fost de 12,68 luni

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de grad, sunt: fatigabilitatea (26,3 %), neutropenia (22,8 %), diareea (22,1 %) și contuzia (19,0 %).

Cele mai frecvente reacții adverse severe (grad  $\geq 3$ ) sunt: neutropenia (19,7 %), anemia (7,9 %) și trombocitopenia (6,6 %).

Frecvența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse este de 1,2 %, iar frecvența reducerilor dozei din cauza reacțiilor adverse este de 3,3 %.

Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la mai mult de 2 pacienți) care au determinat reducerea dozei sunt neutropenia (1,8 %), fatigabilitatea (0,4 %), trombocitopenia (0,3 %), anemia (0,3 %) și erupția cutanată (0,3 %). Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la mai mult de 2 pacienți) care au determinat întreruperea administrării dozelor sunt neutropenia (0,4 %) și pneumonia (0,3 %).

Reacții adverse grave în asociere cu administrarea Jaypirca au apărut la 11,3 % dintre pacienți și cele mai frecvente reacții adverse grave (apărute la  $\geq 1$  % dintre pacienți) au fost pneumonia (4,7 %), neutropenia (2,2 %), anemia (1,7 %) și infecția la nivelul tractului urinar (1,0 %).

Reacțiile adverse letale au fost observate la 0,3 % dintre pacienți (2 pacienți) în cazul pneumoniei și la 0,1 % dintre pacienți (1 pacient) în cazul hemoragiei.

**4.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.**

Așa cum am precizat anterior, datele disponibile demonstrează că, în urma progresiei cu inhibitori BTK, supraviețuirea pacienților cu LCM este foarte scăzută, cu o valoare mediană a supraviețuirii generale între 2,5 și 8,4 luni (conform datelor din EPAR Jaypirca). Alte date din literatura de specialitate arată de asemenea că mulți pacienți vor experimenta în mod inevitabil progresie după terapia cu inhibitori BTK, cu o valoare mediană a supraviețuirii generale cuprinsă între 6 și 10 luni. Astfel, putem concluzia că terapia cu pirtobrutinib se adresează pacienților cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.**

Așa cum reiese din datele studiului clinic BRUIN care a stat la baza autorizării condiționate a medicamentului Jaypirca, în grupul pacienților cu LCM tratați anterior cu inhibitori BTK (n=90), terapia cu pirtobrutinib a avut ca rezultat o rată de răspuns obiectiv (ORR) de 56,7% (ÎI 95%, 45,8%-67,1%), care a inclus răspunsuri parțiale (RP) la 37,8% dintre pacienți și răspunsuri complete (RC) la 18,9% dintre pacienți. După o perioadă mediană de urmărire de 13 luni, terapia cu pirtobrutinib a determinat o durată mediană a răspunsului (DOR) pentru cei 51 de pacienți care au răspuns de 17,6 luni (ÎI 95%, 7,3-27,2), cu răspunsuri continue observate în 75,0% la 6 luni, 58,0% la 12 luni și 44,6% la 18 luni. Supraviețuirea globală mediană a fost de 23,5 luni, cu rate de 84,7% la 6 luni, 69,1% la 12 luni și 59,0% la 18 luni. **Supraviețuirea mediană fără progresie (SFP) în acest grup a fost de 7,4 luni (ÎI 95%, 5,3-13,3), cu rate de 51,7%, 39,4% și 34,6% la 6 luni, 12 luni și 18 luni, respectiv.**

Astfel, putem concluzia că terapia cu pirtobrutinib pentru tratamentul LCM recidivat sau refractar, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor al Bruton tirozin-kinazei crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale.**

Conform site-ului Orphanet, Limfomul cu celule în manta (LCM) este o formă rară de limfom non-Hodgkin malign care afectează limfocitele B din ganglionii limfatici, reprezentând 2-10% din limfoame, cu o prevalență estimată în Europa de aproximativ 3,5/100.000. Menționăm că acesta utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care afectează o mică parte a populației, nu mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel

spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

(Prevalence of rare diseases by decreasing prevalence or cases.pdf).

ORPHAcode	Disease or Subtype of disease	Classification Level	Estimated prevalence (/100,000)
52416	Mantle cell lymphoma	Disorder	3.5 *

Simbolul \* indică date europene

#### ORPHA:52416

Classification level: [Disorder](#)

#### Synonym(s):

LCM  
 MCL  
 Mantle zone lymphoma

Prevalence: 1-9 / 100 000

Inheritance:  
 Multigenic/multifactorial, Not applicable

Age of onset: Adult

ICD-10: C83.1

ICD-11: [2A85.5](#)

UMLS: C4721414

MeSH: D020522

GARD: [6969](#)

MedDRA: 10061275

## 5. PUNCTAJ

**Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

Criteria de evaluare	Punctaj
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	
<b>3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie</b>	<b>25</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
<b>4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă</b>	<b>10</b>

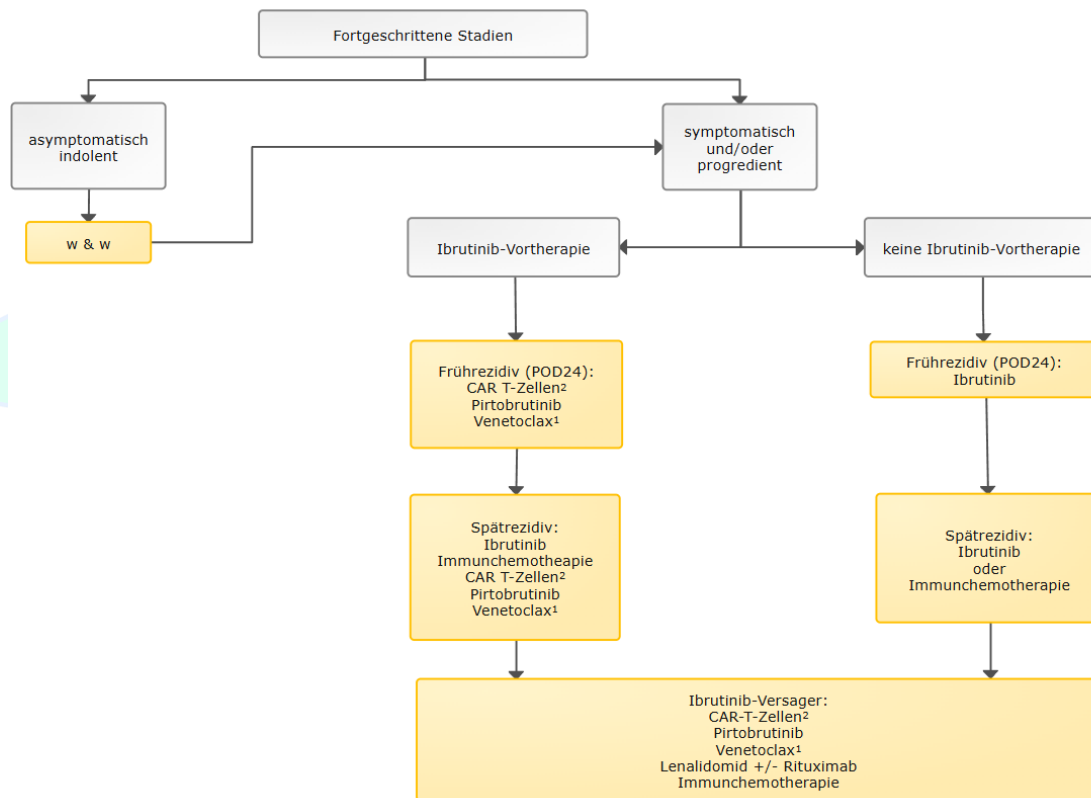
<i>terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni</i>	
<b>4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:</b> <b>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</b> <b>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</b>	<b>10</b>
<b>4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>55</b>

Compania Eli Lilly România a solicitat acordarea celor 15 pentru criteriul 2.4 din tabelul nr.7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat: *DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru **tratamentul bolilor rare** sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, **sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP.***

Compania a depus la dosar ghidul Societății Germane pentru Hematologie și Oncologie pentru tratamentul limfomului cu celule în manta care precizează că în caz de eșec, după terapia cu ibrutinib opțiunile terapeutice sunt reprezentate de terapia cu celule CAR-T, **pirtobrutinib**, venetoclax, lenalidomidă +/- rituximab, imunochimioterapia. (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>)

### Recurrence / Progression / Refractoriness

Figure: Treatment algorithm recurrence, progression or refractoriness



Conform secțiunii 35a din Codul social german, Cartea a cincea (SGB V), **G-BA și IQWIG sunt responsabile să efectueze evaluarea beneficiilor pentru medicamentele rambursabile cu substanțe active noi și care sunt introduse pe piață pentru prima dată după 1 Ianuarie 2011** (așa cum este și medicamentul Jaypirca care a fost autorizat la data de 30 Octombrie 2023).

Ținând cont de faptul că pe site-ul G-BA este specificat că **data pentru începerea procedurii de evaluare a beneficiilor medicamentului a fost amânată**, nu putem lua în considerare argumentul companiei referitor la faptul că autoritatea din Germania nu a considerat necesară evaluarea medicamentului Jaypirca. Astfel, criteriul 2.4 din tabelul nr.7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat nu este îndeplinit pentru a putea fi acordate cele 15 puncte solicitate.

## 6. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **PIRTOBRUTINIBUM** și DC **Jaypirca 100 mg comprimate filmate**, pentru indicația „*Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului cu celule în manta (LCM) recidivat sau refractar, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor al Bruton tirozin-kinazei (BTK)*”, **nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**

### Referințe bibliografice :

1. RCP JAYPIRCA *Jaypirca, INN-pirtobrutinib*
2. EPAR *Jaypirca - INN, pirtobrutinib*
3. *Advances in the treatment of mantle cell lymphoma with BTK inhibitors - ScienceDirect*
4. *Mantle Cell Lymphoma Under the Scope of Personalized Medicine: Perspective and Directions - ScienceDirect*
5. *Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors - PMC*
6. *Orphanet: Mantle cell lymphoma*
7. *https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/quidelines/mantelzell-lymphom/@@quideline/html/index.html*

Raport finalizat în data de: 29.01.2025

Director General DGIF  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu